Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn
Direktor
Professor Dr. H. Selter

# „Tuberkulose Serologie im Liquor Cerebrospinalis“

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt am 10. Dez. 1938

von

OTTO H. MÜLLER

aus Beuel bei Bonn

1938

WELZEL-DRUCK, Köln-Kalk

Referent: Doz. Dr. Weiland.

Korreferent: Prof. Dr. Selter.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Unversität Bonn.

## Tuberkulose-Serologie im Liquor Cerebrospinalis.

Schon lange ist es bekannt, daß nicht nur das Blutserum der Träger von spezifischen Antikörpern ist, sondern daß ein Nachweis derartiger Stoffe auch in allen Körpersäften gelingt. Von größtem Interesse ist hierbei das Vorkommen der Antikörper im Liquor cerebrospinalis. Die jahrzehntelangen Erfahrungen der Luesserologie haben gezeigt, daß im Liquor dieselben spezifischen Stoffe auftreten wie im Serum, wodurch die Anwesenheit auch quantitativ meßbarer Mengen von Antikörpern außer Frage steht. Eine besondere Bedeutung haben die Antikörper auch deshalb, weil wir zu der Annahme berechtigt sind, daß sie im Liquorraum gebildet werden, daß wir es also nicht mit einer einfachen Beziehung zwischen Antikörpergehalt des Serums und des Liquors zu tun haben. Die Blutliquorschranke ist im allgemeinen für Antikörper undurchlässig, nur unter besonderen Bedingungen ist ein Übertritt denkbar. Für eine Unabhängigkeit des Antikörperbefundes des Serums und des Liquors spricht auch die Tatsache, daß gerade bei der Lues häufig bei negativem Blutbefund Antikörper im Liquor nachweisbar sind. Die besondere Bedeutung der Liquoruntersuchung bei Lues liegt also darin, daß der Antikörpernachweis auch für eine Erkrankung im Bereich des Zentralnervensystems spricht.

Aber auch bei anderen Erkrankungen treten im Liquor Antikörper auf, die allerdings zunächst nur ein theoretisches Interesse beanspruchen und für die Diagnostik noch von untergeordneter Bedeutung sind. So wurden von Ramson Antitoxine im Liquor bei Tetanuserkrankungen gefunden. Agglutinine gegenüber Tuberkelbazillen haben Arloing und Courment bei tuberkulöser Meningitis in der Cerebrospinal-Flüssigkeit nachgewiesen. Vinzent und Combe arbeiteten eine Präzipitin-Reaktion zur Diagnose der tuberkulösen Meningitis aus. Spinalflüssigkeit wurde mit Tuberkulin oder mit Tuberkelbazillen versetzt. Beim Vorhandensein einer tuberkulösen Meningitis kam es zu einer Trübung. Die Autoren sprachen dieser Reaktion eine differentialdiagnostische Bedeutung zu. Weiterhin wurden Agglutinationsproben mit Liquor beim Fleckfieber angewandt. Es handelt sich um die durch Weil und Felix festgestellten Agglutinine des Proteus $x_{19}$, die im Liquor schon sehr frühzeitig auftreten sollen.

Der Nachweis von komplementbindenden Antikörpern im Liquor wäre sicherlich auch bei der Tuberkulose von Interesse. Spezifische Tuberkulose-Antikörper im Serum sind im Prinzip verhältnismäßig

einfach darzustellen. Die theoretischen Erörterungen der Antikörperverhältnisse bei der Tuberkulose sind auch wesentlich unkomplizierter als bei der Lues. Wenn trotzdem die methodische Verwendbarkeit der serologischen Tuberkulosediagnostik auf ungeahnte Schwierigkeiten gestoßen ist, so sind eine Reihe von Umständen dafür maßgebend, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann. Befriedigend ist auch heute das Problem für die Serenuntersuchung noch nicht gelöst. Der derzeitige Stand der Forschung ist kurz dahin zu charakterisieren, daß wir eine Reihe von durchaus brauchbaren Antigenen und Methoden zum Antikörpernachweis bei der Tuberkulose im Serum zur Verfügung haben. Die Bedeutung der praktischen Anwendbarkeit beschränkt sich allerdings vorwiegend auf differentialdiagnostische Fragen. Auch ist mit einer größeren Fehlergrenze, sowohl nach der negativen als auch nach der positiven Seite hin, zu rechnen als bei der Lues.

Noch keine großen Erfahrungen sind bis heute darüber gesammelt worden, ob es möglich ist, im Liquor komplementbindende Antikörper bei Tuberkulose nachzuweisen. Es ist durchaus verständlich, daß diese Fragen zurückgestellt wurden, solange das Problem im Serum noch nicht gelöst war. Es liegen daher auch nur Mitteilungen über vereinzelte und keineswegs systematisch durchgeführte Untersuchungen vor.

Über 6 Fälle von tuberkulöser Meningitis berichtet Massias (1922). Komplementbindungs-Reaktionen im Liquor wurden nach der Methode von Besredka angesetzt und ergaben einmal eine schwach positive und einmal eine stark positive Reaktion. Die Wa-R. war in allen Fällen negativ. Eine Bedeutung scheinen diese Untersuchungen später jedoch nicht erlangt zu haben, da weitere Hinweise auf eine derartige sicherlich interessante differentialdiagnostische Möglichkeit in der Literatur nicht zu finden sind.

Heinemann berichtet über serologische Versuche bei Malaria-Patienten und stellt fest, daß die Komplementbindungs-Reaktion im Serum mit Alttuberkulin als Antigen — ähnlich wie die Wa-R. — ihren Malariafehler hat. Der Fehler soll als differentialdiagnostisches Symptom (Bestehen einer Malaria-Infektion) bewertet werden können. In einer späteren Veröffentlichung zeigt der Autor, daß der Malariafehler im Vergleich zu der Syphilis-Reaktion bei Komplementbindungs-Reaktionen auf Tuberkulose bedeutend größer sei. Im Malariaanfall ließen sich auch positive Liquor-Reaktionen erzielen, während sonst der Malariafehler nur im Blutserum vorkam.

Ein erneutes Interesse erhielt der Tuberkulose-Antikörpernachweis im Liquor durch die Untersuchungen von Gerhartz über multiple Sklerose. Nach Gerhartz, Ahringsmann und anderen wird diese organische Erkrankung des Zentralnervensystems als eine Metatuberkulose aufgefaßt. In seiner Beweisführung stützt sich Gerhartz nicht zuletzt auch auf den positiven Ausfall der Tuberkulose-Reaktion

im Serum und im Liquor bei multiple Sklerose-Kranken. Auf Grund dieser Auffassungen ist Weiland vom serologischen Standpunkte aus der Frage nachgegangen, inwieweit überhaupt mit den zur Verfügung stehenden Methoden positive Befunde im Liquor zu erheben und spezifisch zu bewerten sind. Weiland untersuchte nach den Methoden von Besredka, Witebsky-Kuhn-Klingenstein und Meinicke systematisch eine größere Zahl von Liquoren von Patienten, die nach der üblichen klinischen Auffassung nicht tuberkulös erkrankt waren. Während die Meinicke-Reaktion in keinem Falle ein positives Ergebnis aufwies, wurden positive Komplementbindungen in einem verhältnismäßig großen Prozentsatz gefunden, der jedenfalls höher lag als die Fehlergrenzen der Untersuchungen im Serum. In einer Gruppe von Liquoren, die von Patienten (vorwiegend Epileptikern, Schwachsinnigen etc.) zur Vorbereitung auf das Encephalogramm entnommen waren, reagierten nach Besredka 22,5%, nach Witebsky sogar 40% positiv. Der Prozentsatz der positiven Besredka-Untersuchungen betrug bei einer 2. Untersuchungsreihe, die Liquores verschiedener Herkunft umfaßte, meist mit organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, sogar 44%. Hierin ist eine größere Anzahl von multiple Sklerose-Liquores enthalten. Dieses überraschende Ergebnis schränkt nach Weiland den Wert der Liquor-Untersuchung auf Tuberkulose erheblich ein. Eine Erklärung für den Ausfall der Untersuchungen ist noch offengelassen.

## Eigene Untersuchungen.

Die im Folgenden mitgeteilten Ergebnisse schließen sich unmittelbar an die Untersuchungen von Weiland an. Zunächst einmal war es unbedingt erforderlich, eine Nachprüfung der Resultate auf ähnlicher Basis vorzunehmen, andererseits sollte durch Erweiterung der Untersuchungsmethoden eine Klärung des Problems erstrebt werden.

Gerhartz versucht Einwendungen gegen die Untersuchungen von Weiland zu erheben, zumal es keineswegs erwiesen sei, daß bei den Patienten, bei denen der Liquor von Weiland untersucht wurde, eine tuberkulöse Komponente mitspielte. Gerhartz verlangt, daß zur Kontrolle Liquores von völlig gesunden Personen untersucht werden müßten. Wenn vielleicht auch zu erwarten wäre, daß der Prozentsatz positiver Befunde bei völlig Gesunden erheblich geringer ist, so ist es sicherlich verfrüht, anzunehmen, daß bei Schwachsinnigen, Epileptikern und bei organischen Nervenkrankheiten einheitlich ein tuberkulöses Moment als auslösender Faktor anzunehmen ist. Auch wird es technisch schwierig sein, Liquores von völlig gesunden Menschen in ausreichender Menge und Zahl zu erhalten.

Bei den hier untersuchten Liquores und Seren wurden die Komplementbindungs-Reaktionen auf Tuberkulose nach Besredka, nach Witebsky-Kuhn-Klingenstein und die Lecithin-Reaktion

nach Ahringsmann angewandt. Die Methodik der einzelnen Reaktionen war folgende:

1 Besredka-Reaktion.

Im Hauptversuch wurden 4 Röhrchen mit steigenden Komplementdosen angesetzt, dazu 4 Kontrollen ohne Antigen. In jedes Röhrchen wurden abgefüllt: 0,4 ccm Liquor aktiv, 0,3 ccm Antigen, 0,5 ccm Komplementverdünnung (0,2, 0,25, 0,3, 0,35 ccm der im Vorversuch bestimmten Verdünnung (etwa 1 : 15) mit physiol. NaCl-Lösung ad 0,5), 15 Minuten Wasserbad 37°, dazu 0,5 hämolytisches System. Das Haemolysin wurde in konstanter Verdünnung von 1 : 700 (etwa die vierfach lösende Dosis des Titers 1 : 2000), das Komplement in der im Kaupschen Vorversuch bestimmten günstigen Menge verwandt, von der ausgehend dann steigende Dosen im Hauptversuch benutzt wurden. Mit der gleichen Technik wurden auch die früheren Versuche von Weiland durchgeführt. Da es nicht darauf ankam, noch untere Grenzwerte zu erhalten, sondern in erster Linie sicher positive Reaktionen herauszufinden, wurde die Reaktion nur dann als positiv aufgezeichnet, wenn eine vollständige Hemmung der Haemolyse in einem Röhrchen auftrat bei völlig gelöster Kontrolle. Sofern die Haemolyse nur im geringsten Grade angedeutet war, wurde die Reaktion zweifelhaft gewertet. Stärker fortgeschrittene Haemolyse wurde zu den negativen Fällen gerechnet, auch wenn sie noch nicht ganz komplett war.

2. Reaktion nach Witebsky-Kuhn-Klingenstein.

Technisch wurde die Reaktion weitgehend nach Originalvorschrift ausgeführt, nur wieder mit dem Unterschied, daß das Komplement im Vorversuch auf eine konstante Haemolysin-Verdünnung ausgewertet wurde. Pro Reaktionsröhrchen wurden 0,25 ccm aktiven Liquors verwandt (vgl. Serum 1 : 3 verdünnt 0,25 inaktiv). Im ganzen wurden 7 Röhrchen angesetzt mit 6 fallenden Antigen-Verdünnungen, das 7. Röhrchen diente mit 0,25 ccm Liquor als Kontrolle ohne Antigenzusatz. In einer besonderen Reihe lief eine Antigenkontrolle ohne Liquor mit allen Antigenverdünnungen.

3. Lecithin-Reaktionen nach Ahringsmann.

Zur Herstellung des Extraktes wurde eine 1%ige Lösung von Lecithin verwandt (Lecithin ex ovo Merck), und zwar wurde 1 g in 100 ccm Alkohol. absol. solange im Brutschrank bei 37° gelassen, bis das Lecithin gelöst war (im allgemeinen 24—48 Stunden). Der Extrakt wurde ausgewertet und eine zweizeitige Verdünnung von 1 : 5 mit physiologischer NaCl-Lösung hergestellt. Es wurde die zweitletzte

Dosis, die nicht mehr hemmte, für den Hauptversuch genommen. Die Reaktion als solche vollzieht sich nach den gleichen Grundsätzen wie die Wa-R. mit Unterschied des Extraktes. Zeitweise wurde auch eine 2%ige Lösung angewandt, die jedoch keinen Vorteil zur 1%igen zeigte.

Auf die Bedeutung der Lecithin-Reaktion nach Ahringsmann wird noch später eingegangen.

Entsprechend den Untersuchungen von Massias wurde zunächst eine zur Verfügung stehende Zahl von Liquores bei tuberkulöser Meningitis auf Tuberkulose-Antikörper und geichzeitig zur Kontrolle eine Reihe von Meningitis-Erkrankungen anderer Ursache untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist aus Tabelle 1 a und 1 b ersichtlich.

I. Liquores von Meningitis-Fällen.

Tabelle I a: Meningitis-Fälle (tuberkulöse).

| Gesamtzahl | Wa-R. | | Besredka-R. | | Witebsky-R. | | Lecithin-R. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | θ | + | θ | + | θ | + | θ |
| 6 | — | 3 | — | 3 | 3 | 2 | — | 1 |

Tabelle I b: Meningitis-Fälle (nicht tuberkulöse).

| Gesamtzahl | Wa-R. | | Besredka-R. | | Witebsky-R. | | Lecithin-R. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | θ | + | θ | + | θ | + | θ |
| 6 | 1 | 5 | 3 | 3 | 2 | 4 | 1 | 3 |

Die Ergebnisse dieser ersten Untersuchungsreihe zeigen, daß eine eindeutige Beurteilung der Reaktionen bei tuberkulöser Meningitis nicht möglich ist. Auffallend ist, daß die Besredka-Reaktion nur negative Ergebnisse zeigte, während nach der Methode von Witebsky dreimal ein positiver Ausfall verzeichnet werden konnte. Leider war die anfallende Liquormenge meist so gering, daß nicht immer die Reaktionen gleichzeitig nebeneinander ausgeführt werden konnten. Da die tuberkulöse Erkrankung der Hirnhäute meist rasch fortschreitet, ist es nach den Erfahrungen im Serum nicht zu verwundern, daß nicht

regelmäßig positive Reaktionen erzielt werden konnten, da zur Bildung des Antikörpers eine gewisse Zeit erforderlich ist. Wenn die Zahl der Untersuchungen auch recht klein ist, so zeigt doch die Tabelle 1 b, in der die Untersuchungen bei eitriger nicht tuberkulöser Meningitis aufgeführt sind, daß es in Frage zu stellen ist, ob bei der tuberkulösen Meningitis überhaupt spezifische Antikörper im Liquor auftreten. Infolgedessen läßt diese Untersuchungsreihe keine eindeutige Beurteilung zu.

## II. Liquores verschiedener Herkunft.

In Tabelle II und III sind 63 Liquores zusammengestellt, bei denen das Material von Encephalographien aus der hiesigen Nervenklinik stammt. Es handelt sich zum Teil um Epilepsien, genuine sowie traumatische, zum Teil um Fälle von Schwachsinn, Alkoholismus und Hirnverletzung. Bei den Liquores, die einen positiven Ausfall der Besredka oder Witebsky-Reaktion zeigten, wurden die Krankenblätter, soweit es möglich war, durchgesehen. In keinem Falle war hier ein Anhalt für irgendeine tuberkulöse Erkrankung zu finden. Eine Tuberkulose-Heredität war nur in einem Falle vorhanden. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war in allen Fällen normal.

Tabelle II: Liquores verschiedener Herkunft.

| Gesamtzahl | Wa-R. | | Besredka-R. | | Witebsky-R. | | Lecithin-R. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | ϴ | + | ϴ | + | ϴ | + | ϴ |
| 63 | — | 63 = 100% | 35 = 55,6% | 28 = 44,4% | 2 = 3,2% | 61 = 96,8% | — | 63 = 100% |

Tabelle III gibt eine Übersicht über den quantitativen Ausfall der Besredka-Reaktion aus Tabelle II.

Tabelle III: Besredka-Liquores aus Tabelle II.

| Gesamtzahl | + | ++ | +++ | ± | ϴ |
|---|---|---|---|---|---|
| 63 | 13 = 20,6% | 17 = 27,0% | 5 = 7,9% | 6 = 9,5% | 22 = 34,9% |

Zur Untersuchung gelangten nur Liquores, die völlig klar, frei von Bakterienverunreinigung und Blutbeimengung waren, um möglichst alle hemmenden Faktoren auszuschalten.

Daß bei diesen Versuchen eine so große Differenz zwischen dem Ausfall der Reaktionen nach Besredka und Witebsky-Kuhn-Klingenstein vorhanden ist, wird aller Wahrscheinlichkeit nach an den verschiedenen Antigenkomponenten liegen.

Das Besredka-Antigen ist eine Aufschwemmung von jungen Tuberkelbazillen, sicherlich also reich an komplexen Stoffen sowohl des Bazillus als auch des Nährbodens, auf dem die Bazillen gezüchtet sind. Das Witebsky-Antigen stellt als Extrakt einen wesentlich reineren Stoff dar. Somit besteht die Möglichkeit, daß das Besredka-Antigen einen für die Komplementbindung verantwortlich zu machenden Faktor enthält, der dem Witebsky-Extrakt fehlt. Die Tatsache, daß Weiland auch mit dem Witebsky-Antigen in einem wesentlich höheren Prozentsatz positive Ergebnisse erzielen konnte, ist dadurch zu erklären, daß die zu verschiedenen Zeiten hergestellten Antigene Schwankungen unterliegen können.

Tabelle IV zeigt in einer anderen Versuchsreihe weiteres Material von Liquores der Nervenklinik — die Diagnosen waren ähnlich wie die in Tabelle II —, bei denen nur die Witebsky-Reaktion angestellt wurde.

Tabelle IV: Liquores der Nervenklinik.

| Gesamtzahl | Wassermann-R. | | Witebsky-R. | |
|---|---|---|---|---|
| | + | θ | + | θ |
| 36 | — | 36 = 100% | 5 = 13,9% | 31 = 86,1% |

Auch hier wurde ein ähnliches Ergebnis erzielt.

Wenn aus den oben angeführten Gründen Schwankungen in dem Prozentgehalt positiver Reaktionen bestehen, so ist doch unter Berücksichtigung einer großen Fehlergrenze die Tatsache eindeutig, daß auch bei nicht tuberkulösen Erkrankungen positive Tuberkulose-Reaktionen im Liquor erzielt werden. Dies läßt sich nur, wie auch schon Weiland betonte, dadurch erklären, daß irgendein Faktor in den Liquores vorhanden ist, der eine Affinität zu den spezifischen Tuberkulose-Antigenen hat und hierbei das Komplement bindet.

## III. Absättigungsversuche.

Da wir es bei den Tuberkulose-Reaktionen mit echten Antigen-Antikörpervorgängen zu tun haben, müßte es gelingen, durch Absättigung einen Hinweis für die Spezifität der Reaktionen zu bekommen.

Wie auch schon an Hand von Versuchen von A o k i gezeigt wurde, lassen sich die im Serum bzw. Liquor vorhandenen Antikörper mit Tuberkelbazillen absorbieren. Diese stattfindende Absorption ist jedoch nicht artspezifischer, sondern gruppenspezifischer Natur, da auch beim Typus bovinus und nicht nur beim Typus humanus eine Absorption eintritt.

Mit dem entsprechenden Colibazillen-Antigen tritt eine Bindung des Antikörpers jedoch nicht ein. Durch Vergleichsversuche mit verschiedensten Tuberkulose-Antigenen stellte Verfasser fest, daß die beste absorbierende Wirkung die mit Kochsalz gut gewaschenen lebenden, humanen Tuberkelbazillen aufwiesen.

In Anlehnung an A o k i wurde die Absorption wie folgt durchgeführt:

5 ccm Liquor wurden mit einer Emulsion von 2 ccm dichten aufgeschwemmten lebenden Tuberkelbazillen, die zweimal mit phys. NaCl-Lösung aufgenommen waren, mit phys. NaCl-Lösung ausgewaschen und ca ½ Stunde im Brutschrank bei 37° digeriert, zentrifugiert und nach der genannten Tuberkulose-Reaktion untersucht.

Um Fehlerquellen auszuschalten, ist es allerdings erforderlich, daß im selben Untersuchungsgang sowohl der abgesättigte als auch der nicht abgesättigte Liquor untersucht wird. Es konnte nämlich beobachtet werden, daß nach mehrtägigem Stehen in einigen Liquores ein Schwund der komplementbindenden Stoffe stattfand.

Die Absättigungsversuche zeigten, daß von 26 Liquores 11 = 42,3% abgesättigt werden konnten. Bei 3 Liquores = 11,6 % war nach Zusammenbringen mit Tuberkelbazillen die B e s r e d k a - Reaktion fraglich, 12 = 46,1% waren nach Anstellen der B e s r e d k a - Absättigungs-Reaktion weiter positiv, also unverändert.

Es ist immerhin auffallend, daß die Hälfte der zur Absättigung gelangten Liquores tatsächlich abgesättigt wurde. Diese Feststellung spricht dafür, daß der im Liquor vorhandene Faktor irgendeine Verwandtschaft zu Stoffen hat, die auch im Tuberkelbazillus vorkommen. Damit soll nicht ohne weiteres gesagt sein, daß hierin ein Beweis für eine Tuberkulose-Ätiologie der Prozesse im Liquorraum liegt.

## IV. L i q u o r e s v o n m u l t i p l e r S k l e r o s e.

Da G e r h a r t z der Ansicht ist, daß die multiple Sklerose eine Metatuberkulose ist und er diese Hypothese auf den positiven Ausfall der von ihm angewandten Komplementbindungs-Reaktion nach B e s r e d k a stützt, wurden einige Liquores von multipler Sklerose untersucht.

Tabelle V: Liquores von multipler Sklerose.

| Gesamtzahl | Wasserm.-R | | Besredka-R. | | Witebsky-R. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | θ | + | θ | + | θ |
| 6 | — | 5 | 2 | 1 | 3 | — |

davon

3 fragliche,

3 erwiesene Fälle.

Da es schwierig war, hinreichendes Material von multiplen Sklerose-Fällen zu bekommen, wurde Tabelle VI aus der letzten Arbeit von Gerhartz entnommen. Es sei erwähnt, daß die serologischen Untersuchungen, auf die sich Gerhartz stützt, im hiesigen Institut vorgenommen wurden.

Tabelle: VI: Liquores und Seren von multipler Sklerose (nach Gerhartz).

| Gesamtzahl | Besredka-R. im Liquor | | Besredka-R. im Serum | |
|---|---|---|---|---|
| | + | θ | + | θ |
| im Liquor: 30 | 21 = 70% | 9 = 30% | | |
| im Serum: 50 | | | 42 = 84% | 8 = 16% |

Die Tabelle VI zeigt, daß ein ähnlich hoher Prozentsatz an positiven Besredka-Reaktionen erzielt wurde, wie ihn Gerhartz schon in seiner Monographie über multiple Sklerose beschrieb. Die Besredka-Probe fiel im Blut bzw. Liquor bei seinen multiple Sklerose-Patienten in 80% der Fälle positiv aus, obwohl, so berichtet der Verfasser weiter, dieser positive Befund durch eine banale Organ-Tuberkulose oder das Vorhandensein eines Tuberkulosoids nicht erklärt werden konnte. Die Tuberkulose-Probe ist also nach Gerhartz an sich bei multipler Sklerose im Liquor nachzuweisen, auch dann, wenn eine echttuberkulöse Erkrankung des zentralen Nervensystems oder seiner Häute fehlt.

Die Frage der Tuberkulose-Ätiologie bei der multiplen Sklerose ist viel diskutiert worden. Ahringsmann, der der Ansicht Gerhartz' nahesteht, erwägt die Möglichkeit, daß die multiple Sklerose, durch ein dem Tuberkelbazillus biologisch nahestehendes Antigen — wenn nicht gar durch ihn selbst — hervorgerufen wird. Er betont aber gleichzeitig, daß der Beweis der vorliegenden serologischen Befunde noch nicht erbracht ist. Ahringsmann zieht nun in Erwägung, ob nicht vielleicht ein Lecithin-Antikörper für den Ausfall der Besredka-Reaktion verantwortlich gemacht werden kann. In diesem Falle müßte auch eine Reaktion mit einem Lecithinextrakt nachweisbar sein.

In den Versuchen von Ahringsmann reagierten 22 Fälle von 27 Fällen von multipler Sklerose mit einem Lecithinextrakt positiv, davon 15 mit aktiven Seren, 7 mit aktiven und inaktiven Seren. Von 50 Kontrollen anderer, aber nicht syphilogener Nervenkranker und Psychosen zeigten 6 eine positive Lecithinkomplementverbindung. Bei 49 Fällen von Lungentuberkulose hatte diese Reaktion in 24 Fällen einen positiven Ausfall.

## V. Lecithinextrakt.

Um die Bedeutung der Lecithinkomponente näher zu prüfen, wurden, wie schon aus der eingangs erwähnten Methodik der Lecithin-Komplementbindung und weiterhin aus den oben angeführten Tabellen I und III hervorgeht, ebenfalls Versuche mit dieser Reaktion angestellt. Zunächst einmal war zu untersuchen, inwieweit Seren von Tuberkulösen, die eindeutig Tuberkelbazillen-Antikörper enthalten, auch mit dem Lecithinextrakt reagieren.

35 Seren von offen Tuberkulösen wurden mit den 3 verschiedenen Reaktionen untersucht (Tabelle VII). Die Lecithin-Reaktion zeigte hier

im Vergleich zu den beiden anderen Komplementbindungen die wenigsten positiven Ausschläge.

Tabelle VII: Tuberkulose-Seren.

| Gesamtzahl | Wasserm.-R. | | Besredka-R. | | Witebsky-R. | | Lecithin-R. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | θ | + | θ | + | θ | + | θ |
| 35 | — | 35 = 100% | 19 = 17,1% | 7 = 26,9% | 26 = 74,3% | 9 = 25,7% | 9 = 26,5% | 25 73,5% |

Die Lecithin-Reaktion zeigte in 21 Fällen von untersuchten Normal-Seren in 4 Fällen = 19% einen positiven Ausfall. Die Fehlergrenze ist hierbei also etwa gleich den Tuberkulose-Antigenen. Bei den Liquores der Nervenklinik (Tabelle III) war unter 63 Liquores keine positive Reaktion zu verzeichnen. In Tabelle I (nicht tuberkulöse Meningitis-Fälle) fiel unter 4 Reaktionen eine positiv aus, die bei einem tuberkulösen Meningitis-Fall angesetzte Reaktion war negativ. Es ist an dieser Untersuchung im Gegensatz zu Ahringsmann unwahrscheinlich, daß die Lecithinkomponente sowohl bei den Tuberkulose-Seren, als auch bei den Liquorreaktionen die entscheidende Rolle spielt

## VI. Besprechung der Ergebnisse.

Es wird zweckmäßig sein, das Wesentliche der Ergebnisse zusammenzufassen. Zunächst konnte gezeigt werden, daß bei Meningitis-Liquores in einem hohen Prozentsatz positive Tuberkulose-Reaktionen auftraten. Es war jedoch kein deutlicher Unterschied zwischen tuberkulösen und nicht tuberkulösen Liquores festzustellen. Allerdings ist die Zahl der untersuchten Fälle recht klein.

Bei einer großen Anzahl von Liquores von Schwachsinnigen, Epileptikern etc. konnten ebenfalls positive Tuberkulose-Reaktionen erhoben werden. Das Ergebnis dieser Untersuchungsreihe stimmt im wesentlichen mit den früheren Untersuchungen von Weiland überein.

Es wurde versucht, die Frage der Spezifität durch Absättigungsversuche zu klären. Da die Absättigung mit gewaschenen Tuberkelbazillen bei etwa der Hälfte der Fälle geglückt ist, ist anzunehmen, daß der Ausfall der Reaktionen nicht ohne weiteres durch technische Fehlerquellen zu erklären ist, sondern daß zumindest eine Verwandtschaft der Stoffe im Liquor zu bestimmten, nicht näher bekannten Stoffen der Tuberkelbazillen besteht. Diese Stoffe können aber durchaus heterogenetischer Art sein, so daß nicht ohne weiteres anzunehmen ist, daß der Tuberkelbazillus eine Rolle bei den genannten Erkrankungen spielt.

Die Lecithinkomponente scheint dabei nicht den Ausschlag zu geben, da die Versuche mit dem Lecithinextrakt ein durchweg negatives Ergebnis zeigten.

Besonders häufig traten diese Stoffe, die eine Affinität zu den tuberkulösen Antigenen zeigten, bei multiplen Sklerosen auf. Der Prozentsatz positiver Ergebnisse lag hierbei weit über dem Durchschnittswert. In diesem Zusammenhang verdienen die Untersuchungen von Lehmann-Facius über die Hirnlipoid-Antikörper bei Schizophrenie Beachtung.

Lehmann-Facius konnte im Liquor Hirnlipoid-Antikörper und einen ätherlöslichen Körper nachweisen. Letzterer ist imstande, die Hirnlipoid-Antikörper zu paralysieren. Der Autor definiert die Gehirn-Antikörper als Stoffe, die sich nicht etwa gegen ein bestimmtes krankheiterregendes Agens richten, sondern als solche, die gegen normale körper- und arteigene Organbestandteile, in diesem Falle Gehirnbestandteile, gerichtet sind. Als Antigen wurde eine bestimmte Fraktion von Phosphorlipoiden verwandt. Die Reaktion als solche besteht in einer Flockungsreaktion, zu welcher aber als Kontrolle eine Bestätigungs-Reaktion in Form einer Hemmungs-Reaktion gemacht wird. An Hand von etwa 1000 Untersuchungen wurde festgestellt, daß gegenüber anderen Psychosen bezw. organischen Erkrankungen mit einer Reaktionsgenauigkeit von 95% für Schizophrenie zu rechnen ist. Interessant ist hierbei die Feststellung, daß die multiple Sklerose eine nächst große Prozentzahl des positiven Reaktionsausfalls aufweist (24%). Es scheint ein Zeichen dafür, daß der organische Prozeß dieser Erkrankung ähnliche Bedingungen für eine Zerfalls-Immunität herbeiführt wie bei Schizophrenie. Der Wert der Schizophrenie-Reaktion soll hierbei zwar nicht eingeschränkt werden, es wird nur dadurch gezeigt, daß es sich hier nicht um eine ätiologisch-spezifische Reaktion handelt.

Die Annahme ist daher nicht von der Hand zu weisen, daß die positiven Liquor-Reaktionen mit Tuberkulose-Antigenen eine ähnliche Ursache haben. Es handelt sich bei den komplementbindenden Stoffen wahrscheinlich um körpereigene Zerfallsprodukte, bzw. um gegen sie

gerichtete autogene Antikörper, die zufällig eine Affinität zu bestimmten Stoffen des Tuberkelbazillus besitzen, wobei diese Stoffe besonders häufig bei multipler Sklerose nachzuweisen sind. Diese Feststellung schließt die Möglichkeit nicht aus, daß bei Tuberkulose- Prozessen im Liquorraum auch echte Tuberkelbazillen-Antikörper auftreten. Methodisch lassen sich diese jedoch bis jetzt noch nicht mit Sicherheit von den heterogenetischen Antikörpern trennen, daher ist es abwegig, aus einer positiven Tuberkulose-Reaktion im Liquor einen Rückschluß auf das Vorhandensein eines tuberkulösen Prosesses des Zentralnervensytems zu ziehen.

# Literatur.


1. Ahringsmann: Beitrag zur Serologie der multiplen Sklerose. Med. Klinik 1933, 191.
2. Ahringsmann: Zur Frage der Tuberkulosenaetiologie der multiplen Sklerose. Dtsch. Ztschr. für Nervenheilkunde, Bd. 143, H. 3/4 (1937).
3. Aoki: Beiträge zur Kenntnis der tuberkulösen Antigenfunktionen. Ztschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 85, 21 (1935).
4. Arloing und Courment: Zit. nach Kafka.
5. Gerhartz: Multiple Sklerose und Tuberkulose. Beiheft 58 zur Ztschr. f. Tuberkulose, Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1935.
6. Heinemann: Antikörperstudien bei Tuberkulose. Münchener Med. Wochenschrift 1922, 28; Dtsch. Med. Wochenschrift 1930, 52.
7. Kafka: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig: Franz Deuticke 1930.
8. Lehmann-Facius: Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. Kli. Wo. 1937, 47.
9. Massias: Die Serodiagnostick der Tuberkulose im Blut und Liquor m. d. Antigen von Besredka. C. r. Soc. Biol. Paris 87, 198 (1922).
10. Ramson: Zit. nach Kafka.
11. Vinzent und Combe: Zit. nach Kafka.
12. Weil und Felix: Zit. nach Kafka.
13. Weiland: Die Bedeutung der Serodiagnose der Tuberkulose für die Praxis. Med. Welt 1936, 28.
14. Weiland: Komplementbindungsreaktionen auf Tuberkulose im Liquor Cerebrospinalis. Kli. Wo. 1936, 21.

Herrn Dozenten Dr. W e i l a n d erlaube ich mir hiermit, für die Überlassung des Themas und die verschiedenen Anregungen zu der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen

# Lebenslauf

Ich, Otto-H. W. Müller, bin am 31. Januar 1914 als Sohn des späteren Oberregierungs- und -schulrates i. R. Karl Müller und seiner Ehefrau Margarete geb. Löllgen zu Deutsch-Krone (Westpreußen) geboren. Ich besuchte die Mittelschule und das Gymnasium zu Hildesheim, später das Gymnasium Carolinum zu Osnabrück, an dem ich im Jahre 1933 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte 3 Semester Medizin an der Hochschule in Köln und bestand dort nach dem 2. Semester den 1. Teil der Med.-Vorprüfung. Vom 4. Semester an bis zum 11. Semester war ich an der hiesigen Universität immatrikuliert, wo ich im Anschluß an das 5. Semester den 2. Teil der Med.-Vorprüfung bestand. Das Staatsexamen bestand ich im W.H. 38/39 ebenfalls in Bonn.